

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1925

THÈSE

No 416

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Par René-Jules-Paul HAZARD

Né le 21 août 1886 à Armentières (Nord)

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

DE

LA BASE TROPINE

---

*Président : M. DESGREZ, professeur.*

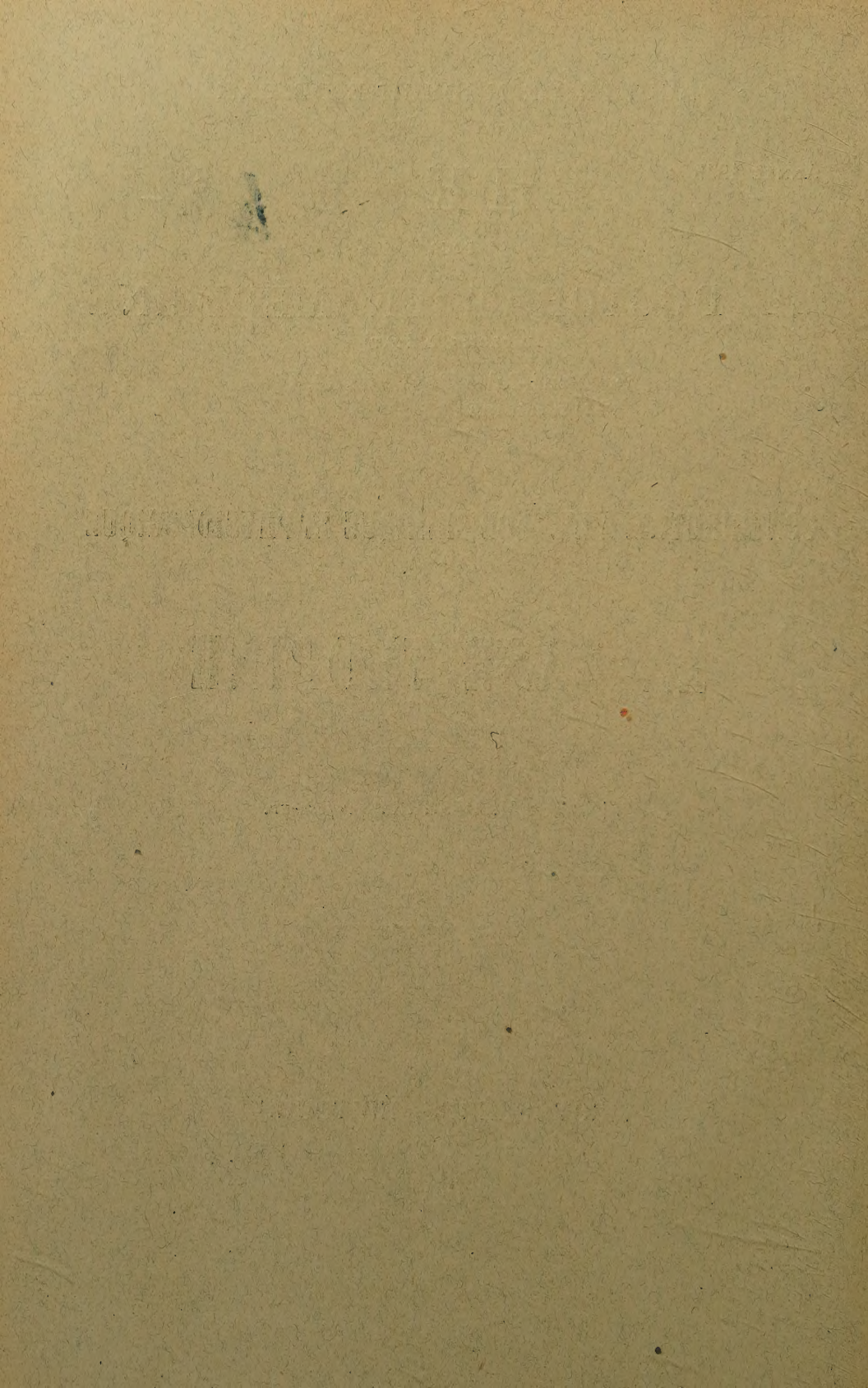
---

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

1925



THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1925

---

THÈSE

N°

---

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Par **René-Jules-Paul HAZARD**

Né le 21 août 1886 à Armentières (Nord)

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

DE

LA BASE TROPINE

---

*Président : M. DESGREZ, professeur.*

---

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE

---

1925

# FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN . . . . . M. ROGER.

## I. — PROFESSEURS

|                                                                        | MM            |
|------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Anatomie . . . . .                                                     | NICOLAS.      |
| Anatomie médico-chirurgicale . . . . .                                 | CUNÉO.        |
| Physiologie . . . . .                                                  | Ch. RICHET    |
| Physique médicale. . . . .                                             | N...          |
| Chimie organique et chimie générale. . . . .                           | DESGREZ.      |
| Bactériologie. . . . .                                                 | BEZANÇON.     |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale . . . . .                 | BRUMPT.       |
| Pathologie et thérapeutique générales . . . . .                        | Marcel LABBÉ  |
| Pathologie médicale . . . . .                                          | SICARD.       |
| Pathologie chirurgicale . . . . .                                      | LECÈNE.       |
| Anatomie pathologique . . . . .                                        | ROUSSY.       |
| Histologie. . . . .                                                    | PRENANT.      |
| Pharmacologie et matière médicale. . . . .                             | RICHAUD.      |
| Thérapeutique . . . . .                                                | CARNOT.       |
| Hygiène . . . . .                                                      | Léon BERNARD. |
| Médecine légale. . . . .                                               | BALTHAZARD.   |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .                   | MÉNÉTRIER.    |
| Pathologie expérimentale et comparée . . . . .                         | ROGER.        |
| Clinique médicale . . . . .                                            | GILBERT.      |
|                                                                        | CHAUFFARD.    |
|                                                                        | ACHARD.       |
|                                                                        | WIDAL.        |
| Hygiène et clinique de la première enfance . . . . .                   | MARFAN.       |
| Clinique des maladies des enfants. . . . .                             | NOBÉCOURT.    |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. . . . . | H. CLAUDE.    |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .              | JEANSELME.    |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                     | GUILLAIN.     |
| Clinique des maladies infectieuses. . . . .                            | TEISSIER.     |
|                                                                        | DELBET.       |
| Clinique chirurgicale . . . . .                                        | HARTMANN.     |
|                                                                        | LEJARS.       |
|                                                                        | GOSSET.       |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                     | TERRIEN.      |
| Clinique urologique . . . . .                                          | LEGUEU.       |
|                                                                        | COUVELAIRE.   |
| Clinique d'accouchements. . . . .                                      | BRINDEAU.     |
|                                                                        | JEANNIN.      |
| Clinique gynécologique . . . . .                                       | J.-L. FAURE.  |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie . . . . .                | OMBRÉDANNE.   |
| Clinique thérapeutique médicale . . . . .                              | VAQUEZ.       |
| Clinique oto-rhino-laryngologique . . . . .                            | SEBILÉAU.     |
| Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .                          | DUVAL.        |
| Clinique propédeutique . . . . .                                       | SERGENT.      |
| Professeur sans chaire . . . . .                                       | ROUVIERE.     |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

| MM.                                                 | MM.                                                   |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| ABRAMI . . . Pathologie médicale.                   | JOYEUX . . . Parasitologie.                           |
| ALGLAVE . . . Pathologie chirurgicale               | LABBÉ (Henri). Chimie biologique.                     |
| AUBERTIN. . . Pathologie médicale.                  | LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.                 |
| BASSET . . . Pathologie chirurgicale.               | LE LORIER . . . Obstétrique.                          |
| BAUDOUIN. . . Pathologie médicale.                  | LEMAITRE. . . Oto-rhino-laryngologie.                 |
| BINET . . . Physiologie.                            | LEMIERRE. . . Pathologie médicale.                    |
| BLANCHETIÈRE Chimie biologique.                     | LÉVY-SOLAL . . . Obstétrique.                         |
| BRANCA . . . Histologie.                            | LHERMITTE . . Pathologie mentale.                     |
| BRULÉ . . . Pathologie médicale.                    | LIAN . . . Pathologie médicale.                       |
| BUSQUET . . Pharmacologie et ma-<br>tière médicale. | MATHIEU . . . Pathologie chirurgicale.                |
| CADENAT . . . Pathologie chirurgicale.              | METZGER . . . Obstétrique.                            |
| CHAMPY . . . Histologie.                            | MOCQUOT. . . Pathologie chirurgicale.                 |
| CHIRAY . . . Pathologie médicale.                   | MONDOR . . . Pathologie chirurgicale.                 |
| CLERC . . . Pathologie médicale.                    | MOURE. . . Pathologie chirurgicale.                   |
| DEBRÉ . . . Hygiène.                                | MULON. . . Histologie.                                |
| I. de JONG . . Anatomie pathologique.               | PHILIBERT. . . Bactériologie.                         |
| DUVOIR . . . Médecine légale.                       | RIBIERRE . . . Pathologie médicale.                   |
| ECALLE . . . Obstétrique.                           | RICHT Fils . . Physiologie.                           |
| FIESSINGER . . Pathologie médicale.                 | TANON. . . Pathologie médicale.                       |
| FOIX . . . Pathologie médicale.                     | TIFFENEAU . . Pharmacologie et ma-<br>tière médicale. |
| GARNIER . . . Pathologie expériment <sup>le</sup>   | VAUDESCAL . . Obstétrique.                            |
| HARVIER . . . Pathologie médicale.                  | VERNE. . . Histologie.                                |
| HEITZ-BOYER. Urologie.                              | VILLARET . . . Pathologie médicale.                   |
| HOVELACQUE . Anatomie.                              | WELTER . . . Ophtalmologie.                           |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

| MM.                                | M.                       |
|------------------------------------|--------------------------|
| GOUGEROT. . . Pathologie médicale. | RETTNERER . . Histologie |
| GUÉNIOT . . . Obstétrique.         |                          |

## IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

| MM.               |                                   | MM.           |                        |
|-------------------|-----------------------------------|---------------|------------------------|
| AUVRAY . . .      | Clinique chirurgicale.            | LERI . . . .  | Clinique médicale.     |
| CHEVASSU . . .    | Clinique chirurgicale.            | LÉPER . . . . | Clinique médicale.     |
| LAIGNEL-LAVASTINE | Clinique médicale.                | PROUST . . .  | Clinique chirurgicale. |
| LEREBOULLET .     | Clinique médicale in-<br>fantile. | RATHERY. . .  | Clinique médicale.     |
|                   |                                   | SCHWARTZ . .  | Clinique chirurgicale  |

## V. — CHARGÉS DE COURS

|                               |   |                                                                                                                                              |
|-------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM. MAUCLAIRE, agrégé . . . . | } | Chargé du cours de chirurgie orthopédique<br>chez l'adulte pour les accidentés du travail,<br>les mutilés de guerre et les infirmes adultes. |
| FREY. . . . .                 |   | Stomatologie.                                                                                                                                |
| CHAILLEY-BERT . . . . .       |   | Éducation physique.                                                                                                                          |
| LEDOUX-LEBARD . . . . .       |   | Radiologie clinique.                                                                                                                         |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation,*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DE LILLE

A M. le professeur E. GÉRARD

A M. le professeur E. LAMBLING (*in memoriam*).

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE LILLE

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

A M. le professeur DASTRE (*in memoriam*).

A M. le professeur GLEY

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

**Internat en Pharmacie**

M. le D<sup>r</sup> GUINOCHET

M. le professeur RICHAUD

M. le professeur SERGENT

M. le professeur agrégé LEGRY

M. le D<sup>r</sup> SOULIGOUX

**Stage hospitalier.**

M. le professeur CHAUFFARD

M. le professeur LEJARS

M. le D<sup>r</sup> F. RAMOND

M. le D<sup>r</sup> E. LESNÉ

M. le D<sup>r</sup> HALLOPEAU (*in memoriam*).

M. le professeur COUVELAIRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le professeur DESGREZ

Membre de l'Institut.

A MA FEMME

AUX MIENS

A MES AMIS

## INTRODUCTION

La base tropine possède peu de réactions caractéristiques et lorsqu'on doit notamment la séparer de l'atropine on ne dispose que de moyens assez précaires.

Après avoir rassemblé et éprouvé ses réactions nous avons cherché à en trouver une qui lui soit spécifique et applicable à sa séparation : nous l'avons trouvée dans le caractère très particulier de son silicotungstate.

Il est classique d'admettre que les principales propriétés physiologiques de l'atropine sont engendrées par l'éthérification de la base tropine par l'acide tropique. En cherchant à réviser cette notion nous aurons l'occasion au cours des pages qui vont suivre de montrer que la base tropine seule possède déjà par certains côtés une action nettement atropinique.

Ce travail a été fait dans le laboratoire de Pharmacologie et de Matière Médicale de Faculté de Médecine. Je suis heureux de remercier ici M. le professeur Richaud pour toute l'affectueuse bienveillance qu'il m'a toujours témoignée, pour ses conseils, pour ses encouragements.

Je tiens aussi à exprimer ma reconnaissance à M. le professeur agrégé Busquet qui a bien voulu s'intéresser lui aussi à mon travail et mettre à ma disposition, avec une inlassable obligeance, toutes les ressources d'un esprit particulièrement averti des choses de la physiologie.

Voici le plan qui sera suivi dans cet exposé :

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| I. — LA BASE TROPINE. . . . .                                            | 13 |
| 1. — Constitution chimique. Tropine et pseudotropine. . . . .            | 13 |
| 2. — Synthèse . . . . .                                                  | 15 |
| 3. — Préparation . . . . .                                               | 15 |
| II. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES. . . . .                         | 17 |
| 1. — Constantes physiques . . . . .                                      | 17 |
| 2. — Réactions. Différenciation d'avec l'atropine. . . . .               | 18 |
| a. Réactif de Mayer . . . . .                                            | 18 |
| b. Réaction de Vitali . . . . .                                          | 19 |
| c. Réaction de Guerbet . . . . .                                         | 20 |
| d. Acide sulfurique formolé . . . . .                                    | 22 |
| e. Acide picrique . . . . .                                              | 22 |
| f. Le silicotungstate de tropine : sa solubilité. . . . .                | 22 |
| III. — PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES . . . . .                               | 27 |
| 1. — Toxicité . . . . .                                                  | 27 |
| 2. — Action sur la pression sanguine . . . . .                           | 28 |
| 3. — Action sur l'œil . . . . .                                          | 30 |
| 4. — Action sur la sécrétion de la glande sous-maxil-<br>laire . . . . . | 33 |
| 5. — Action sur le pneumogastrique . . . . .                             | 41 |
| a. Variations de l'excitabilité électrique. . . . .                      | 41 |
| b. Réflexe oculo-cardiaque . . . . .                                     | 43 |
| c. Action de l'adrénaline. . . . .                                       | 43 |
| CONCLUSIONS . . . . .                                                    | 51 |
| BIBLIOGRAPHIE. . . . .                                                   | 53 |

# CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CHIMIQUE ET PHYSIOLOGIQUE

DE

## LA BASE TROPINE

I

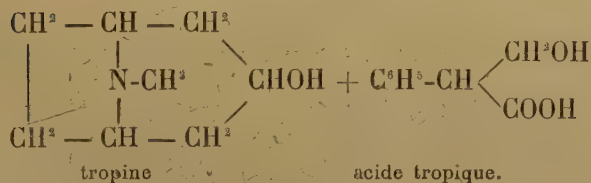
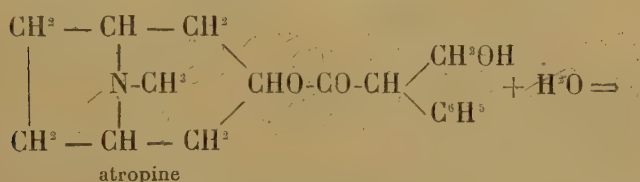
### LA BASE TROPINE (1)

#### I. — Constitution chimique.

##### Tropine et pseudotropine.

L'atropine est une trotyl-tropéine c'est-à-dire le produit de l'éthérification de la base tropine par l'acide tropique.

Elle donne en effet par hydrolyse :



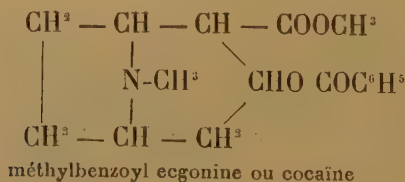
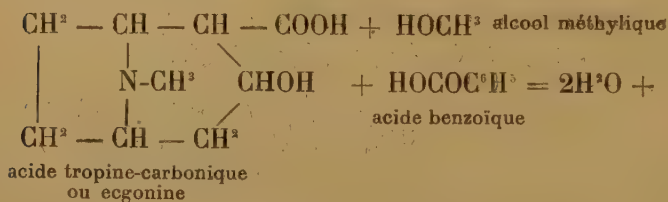
1. En général la tropine sera désignée ici sous le nom de base tropine pour éviter la confusion avec l'atropine et sans rien préjuger de son état libre ou salifié.

L'acide tropique ou acide  $\alpha$ -phényl-hydracrylique possède un atome de carbone asymétrique qui lui confère le pouvoir rotatoire. Dans l'atropine il est racémique (d + l) Dans l'hyoscyamine, isomère de l'atropine, il est lévogyre.

C'est en chauffant en milieu chlorhydrique la base tropine avec l'acide (d + l) tropique que Ladenburg a réalisé la synthèse de l'atropine.

Remarquons que la base tropine est le noyau formateur d'une série de corps à action mydriatique (voir p. 30) tandis que son isomère stéréo-chimique, la pseudotropine est le noyau générateur d'anesthésiques puissants comme la cocaïne.

La pseudotropine en effet donne l'acide tropine-carbonique ou ecgonine qui par éthérification de la fonction acide par l'alcool méthylique et de la fonction alcool secondaire par l'acide benzoïque donne la méthyl-benzoyl ecgonine ou cocaïne :

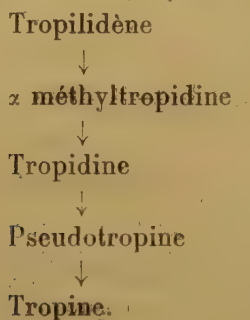


On saisit là le rapport étroit qui lie l'action physiologique des corps à leur constitution chimique puisque

deux corps isomères séparés simplement par une différence minime de structure stéréo-chimique et que l'on peut d'ailleurs transformer l'un dans l'autre donnent l'un un composé mydriatique et l'autre un anesthésique local ayant entre eux, il est vrai, un certain nombre de propriétés physiologiques communes.

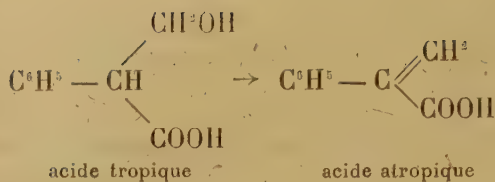
## 2. — Synthèse.

La synthèse de la base tropine a été réalisée par Willstätter. On peut la schématiser ainsi :



## 3. — Préparation.

On prépare la base tropine à partir de l'atropine : on hydrolyse celle-ci avec l'acide chlorhydrique, ou l'eau, ou l'eau de baryte concentrée. Avec l'acide chlorhydrique, ou l'eau on obtient la base tropine et l'acide tropique. Avec l'eau de baryte on a en plus de cette hydrolyse la transformation par deshydratation de l'acide tropique en acide atropique ou  $\alpha$ -phényl-acrylique.



Avec l'eau la réaction est plus lente, mais elle donne la base tropine et l'acide tropique inaltérés. Voici comment l'on opère (1).

L'atropine dissoute dans l'alcool est additionnée d'un grand volume d'eau distillée et on chauffe la liqueur à reflux au bain-marie bouillant jusqu'à ce qu'elle ne donne plus la réaction de Vitali (v. p. 19). L'opération est longue et l'on a quelque peine à se débarrasser des dernières traces d'atropine, soin particulièrement important dans le cas qui nous occupe. Sans doute aurait-on avantage à enlever à la liqueur ses dernières traces d'atropine par l'acide silicotungstique (v. p. 22).

La liqueur privée d'alcool par distillation est concentrée et débarrassée de l'acide tropique par l'éther en liqueur acide. On déplace ensuite la base tropine par la soude et on la dissout dans l'éther. La solution étherée évaporée donne un résidu de base tropine qui cristallise lentement.

1. Paul Hardy. *L'atropine en toxicologie*, (1) p. 54.

## II

### PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

#### 1° Constantes physiques.

La base tropine se présente en petits cristaux incolores, fusibles, quand elle est anhydre, à 62°. Elle bout à 233°.

Elle possède la propriété frappante pour un alcaloïde d'être abondamment soluble dans l'eau : on obtient facilement en effet des solutions aqueuses qui renferment 30 % d'alcaloïde libre. Cette solubilité dans l'eau est telle que l'on a quelque peine à enlever par l'éther la base à ses solutions aqueuses. Sa solution aqueuse est fortement alcaline : la base se combine aisément avec les acides en donnant des sels neutres et facilement solubles.

On l'obtient difficilement anhydre. Quand on chauffe avec précaution la base tropine hydratée on remarque qu'elle fond déjà vers 50° et qu'elle subit déjà à cette température une perte par volatilisation sans cesse croissante.

La base qui a servi à nos essais était absolument exempte de la moindre trace d'atropine : elle représentait sensiblement de 87 à 88 %, suivant les échantillons, de tropine anhydre. Pour la titrer voici comment on peut opérer : un centimètre cube de la solution aqueuse à 1 % est traité

par un léger excès d'acide sulfurique  $\frac{N}{100}$  et l'ontitre en retour l'excès d'acide au moyen de la soude  $\frac{N}{100}$  devant l'iodéosine comme indicateur en présence d'éther. Théoriquement 1 centimètre cube de  $SO^4H^2$   $\frac{N}{100}$  représente 0,00141 de tropine anhydre.

## 2° Réactions. Différenciation d'avec l'atropine.

La base tropine précipite comme l'atropine avec les réactifs généraux des alcaloïdes : avec le réactif de Marmé (1) elle donne un précipité blanc cristallisé ; elle précipite avec le tanin, avec le réactif de Bouchardat (2).

Mais nous nous sommes efforcé surtout de rechercher les réactions qui permettaient de la différencier d'avec l'atropine.

### a) Réactif de Mayer (3).

L'atropine donne avec ce réactif un précipité soluble dans un excès. H.-C. Van der Heyde a basé sur cette solubilité un procédé de dosage de l'atropine (4). La base tro-

1. *Réactif de Marmé*. Dissoudre 5 grammes d'iodure de cadmium et 10 grammes d'iodure de potassium dans 110 centimètres cubes d'eau.

2. *Réactif de Bouchardat*. Dissoudre dans 100 centimètres cubes d'eau tiède 2 grammes d'iodure de potassium et 2 grammes d'iode pulvérisé.

3. *Réactif de Mayer*. Dissoudre 13 gr. 55 de bichlorure de mercure et 60 grammes d'iodure de potassium dans de l'eau en quantité suffisante pour faire un litre.

4. H.-C. Van der Heyde. *Archives néerlandaises de physiologie* (2) 1921, t. V, 3<sup>e</sup> livraison, p. 380 et suivantes.

pine ne donne rien, même avec un réactif de Mayer concentré de formule :

Bichlorure de mercure . . . . 13 gr. 55  
Iodure de potassium . . . . 60 gr.  
Eau Q. S. pour . . . . 100 cc.

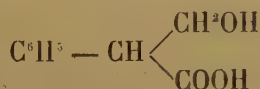
Mais la solubilité relative du précipité obtenu avec l'atropine rend impossible la séparation quantitative des deux alcaloïdes.

#### b) Réaction de Vitali.

Cette réaction permet de caractériser les plus faibles traces d'atropine puisqu'on l'obtient encore très nettement avec 1/100 de milligramme de ce corps.

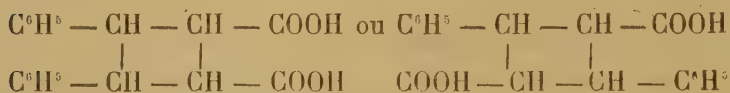
Voici comment on l'effectue : on évapore à sec au bain-marie, dans une capsule quelques gouttes de solution de sulfate d'atropine. Le résidu est traité par II ou III gouttes d'acide azotique fumant. On évapore à sec de nouveau. Le résidu jaunâtre est additionné d'une solution alcoolique de potasse caustique (à 3 % par exemple). En continuant le chauffage au bain-marie on obtient une coloration violette très intense qui disparaît rapidement.

Cette réaction n'est pas spéciale à l'atropine : elle est positive avec les alcaloïdes qui possèdent dans leur molécule (1) soit l'acide tropique :

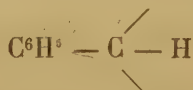


1. Paul Hardy. *L'atropine en toxicologie* (1) p. 63 et suivantes.

soit l'acide  $\gamma$  isotropique ou  $\alpha$  truxillique qui aurait pour formule



La réaction de Vitali caractériserait en somme le groupement



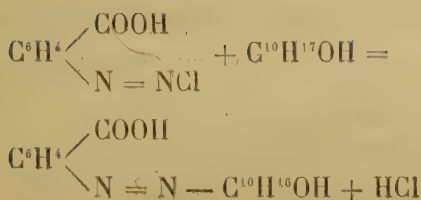
et se retrouverait positive dans les éthers d'acides analogues à l'acide tropique. On comprend dès lors que la base tropine donne une réaction de Vitali négative. Et de fait, une solution de chlorhydrate de tropine évaporée à sec, laisse un résidu qui traité par l'acide azotique fumant, puis par la potasse alcoolique à 3 % comme ci-dessus donne une coloration brunâtre sans trace de violet.

### c) Réaction de Guerbet.

M. Guerbet a montré que l'on pouvait au moyen de la réaction de diazotation qu'il a indiquée (1) caractériser les plus faibles quantités d'atropine puisque l'on obtient encore des résultats nets avec 1/100 de milligramme.

Au cours de cette réaction l'acide tropique de l'atropine est oxydé et donne de l'acide benzoïque qui transformé en dérivés nitrés puis aminés (par le chlorure stanneux) donne un chlorure de diazoïque dont la combinaison avec le naphthol- $\beta$  en milieu ammoniacal donne un précipité rouge orangé formé d'acide o.m. et p.  $\beta$ -naphtholazobenzoïques.

1. M. Guerbet (3). *Journal de pharmacie et de chimie*, 1920, 2<sup>e</sup> partie, p. 321.



Voici comment l'on opère. « Quelques parcelles de matière... placées sur un verre de montre sont additionnées de III à IV gouttes d'acide azotique fumant ( $D = 1,49$ ). On évapore à sec au bain-marie et l'on reprend le résidu par I goutte de solution au 10° de chlorure stanneux; après deux ou trois minutes de chauffage, les acides nitrobenzoïques se trouvent transformés en acides aminobenzoïques. On laisse alors refroidir l'essai et on l'additionne de II gouttes d'une solution de nitrite de soude au 100°. L'acidité du mélange est suffisante pour que l'acide nitreux mis en liberté transforme en quelques minutes les acides aminobenzoïques en chlorures de diazoïques; enfin l'addition de III à IV gouttes de solution au 100° de naphtol  $\beta$  dans l'ammoniaque au 10° produit le mélange des acides  $\beta$  naphtolazobenzoïques qui apparaissent sous la forme d'un précipité fortement coloré en rouge orangé.

Cette réaction déjà très nette peut être confirmée de la manière suivante. Si l'on ajoute à l'essai évaporé à sec au bain-marie 1 centimètre cube environ d'acide sulfurique concentré le précipité orangé se dissout en donnant un liquide transparent fortement coloré en rouge violacé; enfin ce liquide, versé dans un verre d'eau, la colore en jaune orangé. »

Cette réaction s'applique à tous les corps qui peuvent donner de l'acide benzoïque par hydrolyse ou par oxydation.

Elle permet de différencier nettement l'atropine de la base tropine. Cette dernière en effet qui est privée du groupement tropique ne donne pas d'acide benzoïque par oxydation et si on lui fait subir la même série de réaction on n'obtient aucune coloration.

**d) Acide sulfurique formolé (1).**

Avec la base tropine on obtient surtout à chaud une coloration jaune ; l'atropine ne donne rien.

**e) Acide picrique.**

Les sels d'atropine en solution à 1 % par exemple, donnent avec la solution aqueuse saturée d'acide picrique un précipité immédiat qui au microscope apparaît formé de petites masses amorphes.

Les sels de tropine à 1 % donnent dans les mêmes conditions un précipité lent à se produire, bien cristallisé et qui apparaît au microscope sous forme de fines arborescences assez analogues à celles de l'arabinosazone.

**f) Le silicotungstate de tropine ; sa solubilité.**

L'atropine donne avec le réactif de Bertrand (acide silicotungstique en solution aqueuse à 10 %) un précipité bien défini de silicotungstate d'atropine qui peut servir au dosage de cet alcaloïde (2). Ce précipité se fait surtout bien en milieu faiblement chlorhydrique ou sulfurique : on opère généralement en milieu chlorhydrique à

1. *Acide sulfurique formolé* préparé en ajoutant 2 centimètres cubes de formol du commerce à 100 centimètres cubes d'acide sulfurique.

2. M. Javillier (4). *Bull. des Sc. Pharm.*, juin 1910, n° 6, t. XVII, p. 315.

1 ou mieux 2 % (c'est-à-dire 2 % de l'acide chlorhydrique des laboratoires à 35 % de HCl). Il est extrêmement peu soluble dans l'eau froide jusqu'aux dilutions de 1/40.000 on obtient encore un louche opalescent.

Il est soluble dans l'eau chaude sauf lorsqu'il est en quantité trop considérable, dans ce cas il se rassemble en petites masses ; par refroidissement, il se précipite.

Que donne ce réactif très général des alcaloïdes quand on l'applique aux solutions de tropine ? Lorsqu'on mélange sans précaution spéciale 1 centimètre cube par exemple d'une solution d'un sel de tropine à 1 % avec 2 centimètres cubes de réactif de Bertrand en milieu chlorhydrique à 2 % on obtient un précipité de silicotungstate de tropine cristallisé qui reste insoluble dans un grand excès d'eau à froid. Ce précipité se dissout entièrement à chaud dans un faible volume de liqueur et il commence à re-précipiter, cristallisé, vers 70°.

Au microscope il apparaît nettement cristallisé en petits cristaux octaédriques.

Il semble bien que l'on ait ici encore un silicotungstate présentant les caractères habituels d'insolubilité de ces sels. Mais ce n'est là qu'une apparence et une différence complète de solubilité sépare notamment les silicotungstates d'atropine et de tropine. Si l'on mélange à froid dans un ordre défini : le sel de tropine ou la solution de tropine, puis de l'acide chlorhydrique à 2 % afin de se placer dans les conditions de meilleure précipitation du silicotungstate et enfin du réactif de Bertrand on observe que pour une dilution donnée de la liqueur alcaloïdique on n'obtient plus de précipité. La limite extrême de solubi-

lité est pour 0 gr. 01 de base tropine de 13 à 14 centimètres cubes comme l'indiquent les tableaux A et B.

TABLEAU A. Recherche de la limite de solubilité du silicotungstate de tropine.

| Tropine<br>en sol. Hcl<br>neutre<br>à 1 % | Solution<br>Hcl 2 % | Volume<br>obtenu | Réactif<br>de<br>Bertrand | Résultat obtenu                    |
|-------------------------------------------|---------------------|------------------|---------------------------|------------------------------------|
| 1 cc.                                     | 39 cc.              | 40               | 3 cc.                     | Pas de précipité.                  |
| 1                                         | 29                  | 30               | 3                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                         | 19                  | 20               | 3                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                         | 15                  | 16               | 3                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                         | 12                  | 13               | 3                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                         | 11                  | 12               | 3                         | Précipité crist. lent à se former. |
| 1                                         | 10                  | 11               | 3                         | Léger louche.                      |
| 1                                         | 9                   | 10               | 3                         | Précipité.                         |

TABLEAU B. Recherche de la limite de solubilité du silicotungstate de tropine.

| Tropine<br>en sol. Hcl<br>neutre | Solution<br>Hcl 2 % | Volume<br>obtenu | Réactif<br>de<br>Bertrand | Résultat obtenu                    |
|----------------------------------|---------------------|------------------|---------------------------|------------------------------------|
| 1 cc.                            | 16                  | 17               | 1                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                | 15                  | 16               | 1                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                | 14                  | 15               | 1                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                | 13                  | 14               | 1                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                | 15                  | 16               | 1                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                | 14                  | 15               | 1                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                | 13                  | 14               | 1                         | Pas de précipité.                  |
| 1                                | 12                  | 13               | 1                         | Précipité crist. lent à se former. |
| 1                                | 11                  | 12               | 1                         | Précipité presque immédiat.        |

En pratique d'ailleurs, pour éviter la lente précipitation du silicotungstate de tropine à sa limite de solubilité pendant les heures qui suivent le mélange des liqueurs, on dépassera ce volume limite et on adoptera comme volume pratique courant 18 à 20 centimètres cubes qui évitera toute précipitation même au cours des jours qui suivront.

Dans les mêmes conditions l'atropine est entièrement précipitée par le réactif de Bertrand et ceci permet une séparation absolue des deux alcaloïdes.

On fait par exemple dans l'ordre indiqué le mélange de :

|                                            |                   |
|--------------------------------------------|-------------------|
| Solution de sulfate d'atropine à 1 % . . . | 1 centimètre cube |
| Tropine en sol. HCl neutre 1 % . . .       | 1 —               |
| Solution HCl 2 % q. s. pour . . .          | 20 —              |
| Réactif de Bertrand. . . . .               | 5 —               |

On obtient un précipité. On laisse déposer jusqu'au lendemain. On filtre, on obtient 20 centimètres cubes de filtrat : 15 centimètres cubes servent au dosage de la base tropine; les 5 autres, évaporés, laissent un résidu qui donne une réaction de Vitali négative.

On a par conséquent éliminé totalement l'atropine tandis que la base tropine passait en solution sous forme de silicotungstate soluble.

Le silicotungstate d'atropine étant soluble dans l'acide azotique concentré on peut aisément obtenir avec le précipité la réaction de Vitali.

Ce procédé permet donc de séparer, de caractériser et sans doute aussi de doser (la méthode est à l'étude) les deux alcaloïdes puisque leurs silicotungstates régénèrent aisément l'atropine ou la base tropine quand on les traite par les alcalis caustiques concentrés.

## PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DE LA BASE TROPINE

Nous n'exposerons pas ici toutes les propriétés physiologiques de la base tropine qui feront l'objet d'un autre travail d'ensemble. Nous avons voulu simplement comparer certaines actions physiologiques de la base tropine avec les actions correspondantes de l'atropine. Et nous avons seulement choisi parmi les effets des deux alcaloïdes quelques-uns des plus caractéristiques.

Nous comparerons ici les actions produites par l'atropine et par la base tropine (en insistant naturellement sur les propriétés de cette dernière) en suivant l'ordre que voici :

- 1° Toxicité ;
- 2° Action sur la pression sanguine ;
- 3° Action sur l'œil ;
- 4° Action sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire ;
- 5° Action sur le pneumogastrique.

### 1. — Toxicité.

L'atropine est très toxique pour la plupart des animaux. Les herbivores cependant montrent une insensibilité considérable aux doses fortes de ce toxique.

Signalons sur ce sujet un petit détail intéressant : on trouve chez le chien des différences de toxicité énormes suivant les sujets, la dose mortelle minima d'atropine pouvant varier de 1 à 20 d'un chien à un autre (1). Et notons tout de suite qu'au cours de nos expériences avec la base tropine sur cet animal nous avons remarqué que la dose minima nécessaire pour obtenir certains effets physiologiques variait quelquefois dans les proportions de 1 à 6 d'un sujet à un autre ainsi que la durée d'élimination, assez rapide chez les uns, plus lente chez les autres.

La base tropine possède une toxicité très faible pour le chien. On peut chez cet animal aller jusqu'à des doses élevées par la voie intraveineuse (nous avons souvent atteint 0 gr. 10 et 0 gr. 11 par kilogr. d'animal) sans observer aucun phénomène d'intoxication. Un lapin a reçu de même 0 gr. 55 de base tropine sans marquer aucune réaction d'empoisonnement. Ces doses ont été d'ailleurs très largement dépassées par certains auteurs chez le chat dont on connaît la grande sensibilité à l'atropine.

Nous n'avons pas pu déterminer la dose toxique de la base tropine en raison de sa rareté relative et de son prix élevé mais il nous paraît certain qu'elle doit être considérable.

## 2. — Action sur la pression sanguine.

Nous ne comparerons pas ici l'influence de l'atropine et celle de la base tropine sur le cœur qui fera l'objet d'autres recherches. Nous établirons seulement un parallèle entre les actions de ces deux alcaloïdes sur la pression arté-

1. Sollmann, *Pharmacology* (5) p. 323.

rielle. Rappelons que l'atropine employée à doses faibles élève cette pression et qu'elle l'abaisse à doses toxiques.

Que donne la base tropine ?

Si l'on prend la pression carotidienne d'un chien chloralosé auquel on injecte par la saphène une solution de tropine ou de chlorhydrate de tropine à 1 % dans le sérum physiologique on observe immédiatement un abaissement considérable de la pression artérielle (Voir fig. 3, p. 47  $\times 0,01$  Trop. par kg.). Lorsqu'on pousse l'injection très rapidement, l'animal accuse des phénomènes de dyspnée très forte qui semblent être en rapport avec la chute brusque de pression. Nous avons même pu observer une fois une mort très brusque en quelques minutes, par arrêt du cœur avec une pression tombée à 0 après une injection très rapide. Mais c'est là un fait absolument exceptionnel que nous n'avons jamais pu reproduire et après un abaissement sensible de la pression artérielle on voit celle-ci se relever lentement, mettant plusieurs minutes pour retrouver une valeur sensiblement normale. Au cours de cette baisse de pression on n'observe d'ailleurs rien de particulier du côté du rythme cardiaque, ni du rythme respiratoire qui n'est troublé qu'au moment même de l'injection.

Aux doses où nous l'avons employée de 0 gr. 01 à 0 gr. 02 ou 0 gr. 03 par kilogramme en une fois jusqu'aux doses de 0 gr. 10 en plusieurs fois la base tropine a donc exercé une action nettement hypotensive mais passagère.

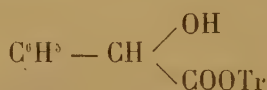
Il ne nous a pas paru qu'il y ait un rapport direct entre la dose injectée et l'abaissement produit mais plutôt des sensibilités individuelles plus ou moins accusées.

Faible toxicité même par voie intraveineuse ; pouvoir hypotenseur à doses faibles, net mais passager, voilà des propriétés qui ne sont pas celles de l'atropine.

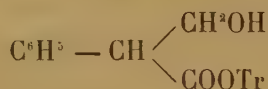
Poussons plus loin la comparaison et voyons les actions comparées sur l'œil.

### 3. — Action sur l'œil.

On connaît l'action mydriatique puissante de l'atropine. Il est classique d'admettre que cette propriété de l'atropine est liée à l'éthérification de la base tropine et qu'elle n'atteint son plein effet que par l'éthérification de cette base par des acides spéciaux. L'acétyl-tropéine  $\text{CH}^3 \text{COO-Tr}$  par exemple n'a pas d'action sur l'œil tandis que la phényl-glycolyl-tropéine (homatropine) :



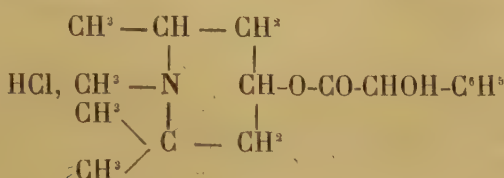
est mydriatique autant que l'atropine :



Pour Buccheim l'éthérification devait se faire par un acide aromatique.

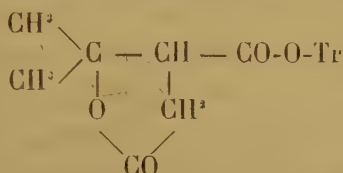
Ladenburg admettait qu'il fallait un acide aromatique possédant un OH alcoolique et non phénolique. Et l'on généralisait cette action des acides aromatiques à fonction alcool en admettant qu'ils conféreraient une action mydriatique aux molécules dans lesquelles on les introduit. Mais s'il est vrai qu'on peut donner comme exemple

la constitution de l'euphtalmine qui est le chlorhydrate de l'éther phénylglycolique de la N- $\alpha$ -méthyl-vinyldiacétone alcamine :



il ne faut pas oublier que l'éthérification par ce même acide phénylglycolique de la variété  $\beta$ -méthylée à l'azote n'engendre pas de composé mydriatique.

D'ailleurs Marshall, Jowet et Hann ; Jowet et Pyman (1) ont montré que cette généralisation de Ladenburg est trop absolue et que la térébyltropéine par exemple :



qui ne renferme ni acide aromatique ni OH alcoolique est faiblement mais nettement mydriatique.

Et déjà Gottlieb (2) avait démontré que la benzoyl-tropéine



l'hippuryl-tropéine



et même la lactyl-tropéine



1. Trans. Chem. Soc., London 1900-1906-1907 (6).

2. R. Gottlieb. Archiv. für experimentelle Pathologie und Pharmacologie (9) 1896, p. 218 et sv.

à des doses fortes et par une action prolongée provoquaient la mydriase.

La base tropine exercerait-elle donc elle-même sur l'œil une action que son éthérification ne ferait que renforcer ?

Nous n'avons pas pu démontrer qu'il en est ainsi. Des chiens et des lapins auxquels nous avons fait pendant trois heures des instillations continues avec des solutions à 1 % de chlorhydrate neutre de tropine dans le sérum puis auxquels nous avons fait ensuite l'injection intraveineuse de la même solution (un lapin a reçu en injection 0 gr. 55 de tropine) n'ont jamais manifesté aucun phénomène de mydriase.

Signalons cependant que l'inefficacité absolue de la base tropine en matière de mydriase n'est peut-être pas entièrement démontrée par ces expériences. Et citons à l'appui de ces réserves : 1° une phrase de Francis et Fortescue Brickdale (1) à propos du pouvoir de l'atropine de dilater la pupille et de paralyser l'accommodation. « Le noyau de la tropine doit être considéré comme jouant une petite influence sur celui-ci puisqu'aux doses toxiques elle détermine de la mydriase chez le chat » ; 2° une phrase de Fränkel (2). « La tropine qui n'a pas d'action locale sur l'œil produit chez le chat [quand on l'administre] à l'intérieur à grosses doses une forte mydriase. »

Bien que l'on ne puisse guère tabler sur les actions physiologiques d'un composé quand on l'emploie à des doses qui ne sont plus guère physiologiques, il reste cependant là un point intéressant à signaler et une étude à repren-

1. *The chemical basis of pharmacology* (7), p. 267.

2. *Die Arzneimittel-Synthese* (8), p. 338.

dre. Mais admettons avec la plupart des auteurs qu'aux doses habituelles la base tropine n'est pas mydriatique.

#### 4. — Action sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire.

Paralysant les fibres sécrétoires de la corde du tympan, l'atropine tarit complètement à très faibles doses la sécrétion de la glande sous-maxillaire. La base tropine exerce-t-elle la même action ? Nous allons montrer qu'elle commence à manifester ici une propriété atropinique.

Un premier essai nous avait montré que l'injection de 0 gr. 60 de tropine chez un chien de 15 kilogr. arrêtait complètement la sécrétion de la glande sous-maxillaire : l'excitation électrique de la corde du tympan se montrait totalement inefficace. Cette expérience reprise et répétée un grand nombre de fois en collaboration avec le D<sup>r</sup> L.-J. Mercier sur divers chiens nous a montré que la base tropine exerce sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire une action d'arrêt qui pour être aussi forte que celle de l'atropine demande simplement la mise en œuvre de doses assez fortes.

Ainsi que le montrent les tableaux et graphiques ci-dessous, les doses nécessaires varient suivant les sujets en expérience.

Si tous sont sensibles à l'action de la base tropine ou de ses sels, certains — c'est l'exception — voient leur sécrétion simplement diminuée, s'abaissant à chaque injection et reprenant avec l'élimination de l'alcaloïde (tableau et graphique 1).

Chez d'autres on voit qu'à chaque injection la sécrétion tombe au point de devenir égale à zéro et qu'elle remonte ensuite très lentement sans plus atteindre jusqu'à la fin de l'expérience son seuil initial malgré de fortes excitations de la corde du tympan (tableau et graphique 2).

Chez d'autres encore (tableau et graphique 3) de petites doses annihilent la sécrétion aussi complètement que les doses fortes d'emblée.

Enfin les fortes doses, ici comme pour l'action sur le pneumogastrique, se montrent d'emblée efficaces et leur action est assez prolongée (tableau et graphique 4).

Mais au fur et à mesure que s'élimine la base tropine, la sécrétion reparait. Au cours d'une expérience elle était revenue après 50 minutes environ à son débit initial (tableau et graphique 5).

On remarquera que plusieurs tableaux portent l'indication d'injections d'adrénaline. On a voulu en effet — en même temps que l'on étudiait l'influence exercée par la base tropine sur le pneumogastrique avec l'adrénaline comme témoin — éliminer l'effet hypotenseur de la base tropine et montrer que même à la phase d'hypertension adrénalinique la sécrétion restait nulle. L'adrénaline, malgré qu'elle compense et au delà l'effet hypotenseur de la base tropine ne modifie rien à l'arrêt de la sécrétion ni à sa reprise d'ailleurs.

Dans toutes les expériences que nous relaterons l'animal était chloralosé (0 gr. 10 par kgr.). Le canal de Wharton était isolé et cathétérisé. On excitait alors la corde du tympan au moyen d'un courant électrique pendant un temps (30 secondes) et avec une intensité toujours iden-

tiques au cours de tous les essais. La salive recueillie était évaluée suivant l'abondance du débit soit en centimètres cubes soit en gouttes. L'animal recevait ensuite par la saphène une solution de base tropine ou de chlorhydrate de tropine en solution à 1 % dans le sérum physiologique à des doses qui sont toujours rapportées au kilogramme d'animal (le chlorhydrate d'adrénaline n'est pas rapporté au kilogr. d'animal) et l'on excitait de nouveau la corde du tympan.

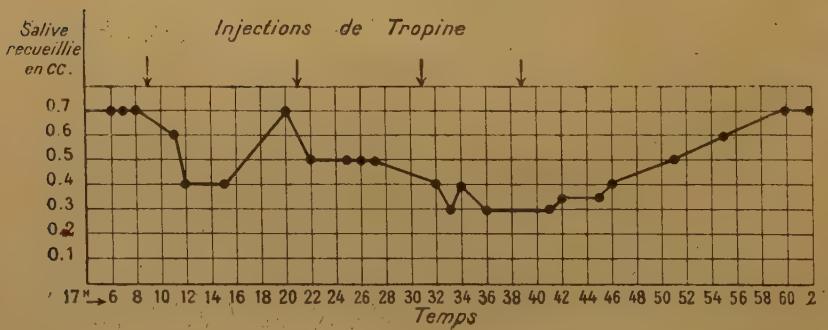
Voici les résultats obtenus présentés sous forme de tableau puis du graphique correspondant dans lequel les flèches indiquent les injections de tropine.

1. — Chien ♂ 13 k. 5.

TABLEAU 1

| Temps               | Tropine par kg. | Salive recueillie en c.c. |
|---------------------|-----------------|---------------------------|
| 17 h. 6' à 17 h. 8' |                 | 0,7 0,7 0,7               |
| 9                   | 0,01            |                           |
| 11 à 20             |                 | 0,6 0,4 0,4 0,7           |
| 21                  | 0,01            |                           |
| 22 à 27             |                 | 0,5 0,5 0,5 0,5           |
| 31                  | 0,02            |                           |
| 32 à 36             |                 | 0,4 0,3 0,4 0,3           |
| 39                  | 0,02            |                           |
| 41 à 46             |                 | 0,3 0,35 0,35 0,4         |
| 51                  |                 | ,5                        |
| 55                  |                 | 0,6                       |
| 60                  |                 | 0,7                       |
| 18 h. 2             |                 | 0,7                       |

GRAPHIQUE 1

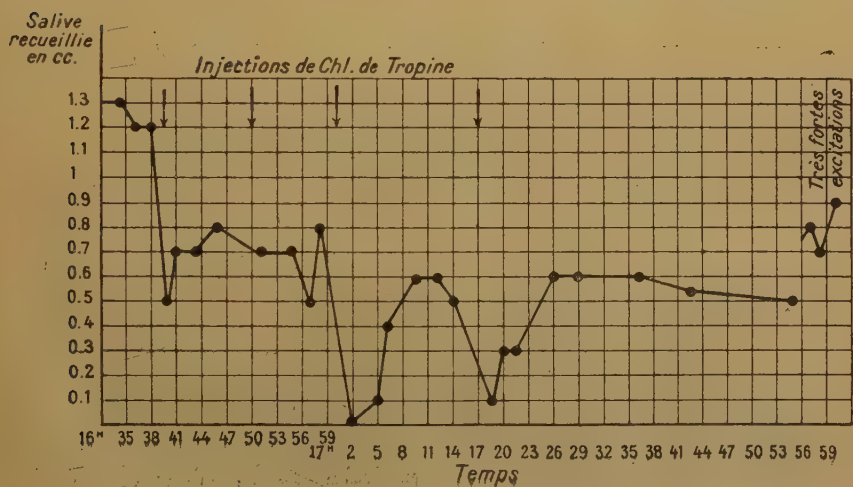


II. — Chien ♂ 18 k. 5.

TABEAU 2

| Temps         | Chl. de tropine par kg. | Salive recueillie en cc. |
|---------------|-------------------------|--------------------------|
| 16 h. 34 à 38 |                         | 1,3 1,2 1,2              |
| 39            | 0,01                    |                          |
| 40 à 46       |                         | 0,5 0,7 0,7 0,8          |
| 50            | 0,01                    |                          |
| 51 à 58       |                         | 0,7 0,7 0,5 0,8          |
| 17 h. 01      | 0,02                    |                          |
| 2 à 14        |                         | 0 0,1 0,4 0,6 0,6 0,5    |
| 17            | 0,02                    |                          |
| 19 à 26       |                         | 0,1 0,3 0,3 0,4 0,6      |
| 29 à 55       |                         | 0,6 0,6 0,6 0,55 0,5     |
| 57 à 60       | Très fortes excitations | 0,8 0,7 0,9              |

GRAPHIQUE 2

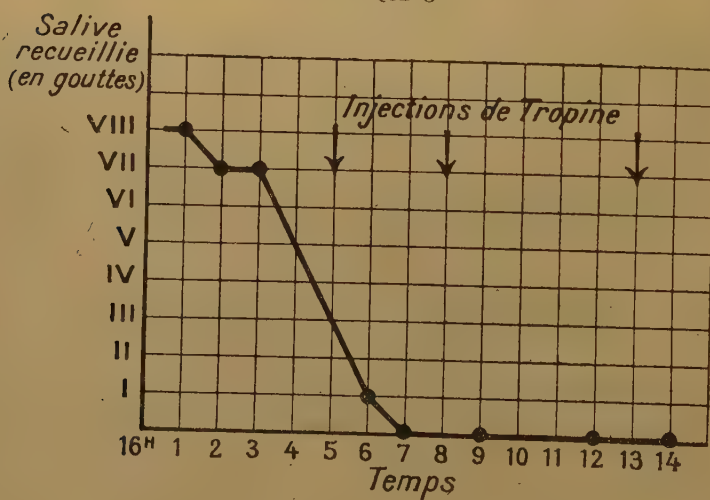


II. — Chien ♂ 8. kgr. 5.

TABEAU 3

| Temps   | Tropine par kgr. | Salive recueillie<br>(en gouttes) | Chl. d'adrénaline |
|---------|------------------|-----------------------------------|-------------------|
| 16 h. 1 |                  | VIII                              |                   |
| 2       |                  | VII                               | 2/00 m/m gr.      |
| 3       |                  | VII                               |                   |
| 4       |                  |                                   | 2/100 —           |
| 5       | 0 gr. 01         |                                   |                   |
| 6       |                  | I                                 | 2/100 —           |
| 7       |                  | 0                                 |                   |
| 8       | 0 gr. 02         |                                   |                   |
| 9       |                  | 0                                 |                   |
| 10      |                  |                                   | 2/100 —           |
| 11      |                  |                                   |                   |
| 12      |                  | 0                                 |                   |
| 13      | 0 gr. 02         |                                   |                   |
| 14      |                  | 0                                 |                   |

GRAPHIQUE 3

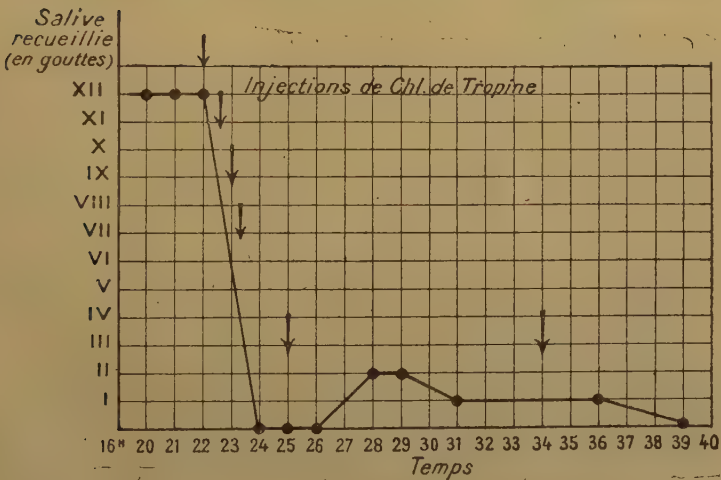


IV. — Chien ♂ 23 kgr. 5.

TABEAU 4

| Temps    | Chl. de Tropine<br>par kgr. | Salive recueillie<br>(en gouttes) | Chl. d'Adrénaline |
|----------|-----------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| 16 h. 20 | 0 gr. 05                    | XII                               |                   |
| 21       |                             | XII                               |                   |
| 22       |                             | XII                               |                   |
| 23       |                             |                                   |                   |
| 24       |                             | 0                                 |                   |
| 25       |                             | 0                                 |                   |
| 26       |                             | 0                                 |                   |
| 27       | 0 gr. 03                    |                                   | 5/100 m/m gr.     |
| 28       |                             | II                                |                   |
| 29       |                             | II                                |                   |
| 30       |                             | I                                 |                   |
| 31       |                             |                                   |                   |
| 32       |                             |                                   |                   |
| 33       |                             |                                   | 1/10 —            |
| 34       |                             |                                   | 1/10 —            |
| 35       |                             |                                   | 1/10 —            |
| 36       |                             | I                                 | 2/10 —            |
| 37       |                             |                                   | 2/10 —            |
| 38       |                             |                                   |                   |
| 39       |                             | 0                                 |                   |

GRAPHIQUE 4

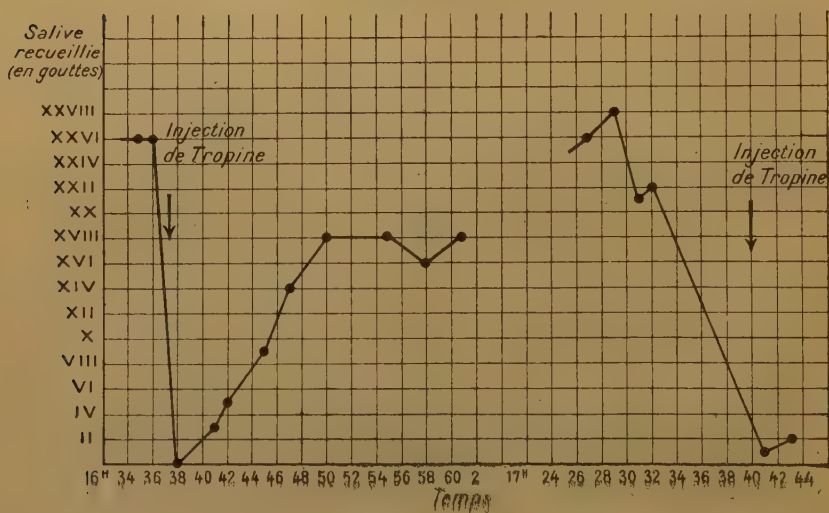


V. — Chien ♂ 9 kgr.

TABLEAU 5

| Temps         | Tropine par kg. | Salive recueillie<br>(en gouttes) | Chl. d'adrénaline |
|---------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------|
| 16 h. 22 à 35 | 0 gr. 02        | XXVI                              | 7/100 m/m gr.     |
| 35            |                 | XXVI                              |                   |
| 36            |                 | 0                                 | 2/100 —           |
| 37            |                 |                                   |                   |
| 38            |                 |                                   |                   |
| 39            |                 |                                   |                   |
| 40            |                 |                                   |                   |
| 41            |                 | III                               | 2/100 —           |
| 42            |                 | V                                 |                   |
| 43            |                 |                                   |                   |
| 45            |                 | IX                                | 2/100 —           |
| 46            |                 |                                   |                   |
| 47            |                 | XIV                               | 2/100 —           |
| 50            |                 | XVIII                             |                   |
| 51            |                 |                                   | 2/100 —           |
| 54            |                 |                                   | 2/100 —           |
| 55            | 0 gr. 02        | XVIII                             |                   |
| 58            |                 | XVI                               |                   |
| 60            |                 |                                   | 2/100 —           |
| 17 h. 01      |                 | XVIII                             |                   |
| 25            |                 |                                   | 2/100 —           |
| 27            |                 | XXVI                              |                   |
| 29            |                 | XXVIII                            |                   |
| 31            |                 | XXI                               |                   |
| 32            |                 | XXII                              |                   |
| 41            |                 | I                                 |                   |
| 42            |                 |                                   | 2/100 —           |
| 43            |                 | II                                |                   |

GRAPHIQUE 5



## 5. — Action sur le pneumogastrique.

On admet que l'action de l'atropine sur le pneumogastrique marche de pair avec son action mydriatique. Puisque l'action de la base tropine sur l'œil est discutable, sinon nulle, faut-il admettre par analogie que son action sur le vague est nulle ?

Pour étudier comparativement l'action de la base tropine et celle de l'atropine sur le pneumogastrique nous avons adopté les trois procédés que voici :

- a) Etude des variations de l'excitabilité électrique ;
- b) Etude du réflexe oculo-cardiaque ;
- c) Etude de l'action de l'adrénaline.

Disons tout de suite que ces trois procédés nous ont donné des résultats concordants entre eux et que pour la base tropine l'action sur le vague qui a la netteté que l'on va voir ne va pas de pair avec l'action sur l'œil, ce qui — remarquons-le — établit une sorte de dissociation entre deux propriétés physiologiques toujours unies dans la série des tropéines.

### a) Variations de l'Excitabilité électrique (1).

On connaît l'action extrêmement énergique et prolongée de l'atropine sur le pneumogastrique qu'elle paralyse

1. Gottlieb. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacologie* (9), 1896, p. 218 et suiv., a publié deux expériences sur le lapin montrant qu'après injection de sulfate de tropine le pneumogastrique devenu moins excitable qu'il normalement reste cependant beaucoup plus excitable qu'après l'action de l'atropine. On sait d'ailleurs que le lapin n'est pas l'animal de choix pour les études sur le vague.

chez le chien même à des doses de 0 mgr. 05. Si l'on excite électriquement le vague chez le chien atropiné on n'observe plus ni chute de pression ni ralentissement du cœur.

Lorsqu'on remplace l'atropine par la base tropine on constate qu'il faut pour paralyser le pneumogastrique employer des doses de produit qui varient un peu suivant les sujets en expérience.

Au cours de nos essais nous avons trouvé que certains sujets avaient leur vague paralysé d'une manière totale et prolongée pendant trente minutes et plus par des doses de 0 gr. 02 par kilogramme tandis que d'autres — fait exceptionnel — ne montraient encore pour des doses de 0 gr. 06 par kilogramme aucune modification appréciable de l'excitabilité électrique de leur vague.

Entre ces limites extrêmes la dose de 0 gr. 05 par kilogramme donne en général des résultats très nets et très démonstratifs. Les faibles excitations nécessaires avant toute injection deviennent, dès que celle-ci a été faite, totalement inefficaces et dans la plupart des cas les excitations les plus fortes possible portées avec la bobine d'induction n'amènent plus ni chute de pression ni ralentissement sensible du cœur.

Au fur et à mesure que la base tropine s'élimine l'excitabilité électrique reparaît, d'abord pour les excitations les plus fortes ; puis, peu à peu, en des temps qui varient de trente à soixante minutes, les excitations faibles du début de l'expérience retrouvent leur efficacité.

### b) Réflexe oculo-cardiaque.

Le réflexe oculo-cardiaque produit qualitativement les mêmes effets que l'excitation électrique du pneumogastrique : ralentissement du cœur ; chute de pression.

On observe ici encore la variabilité relative des doses de tropine nécessaires pour obtenir la disparition du réflexe oculo-cardiaque. 0 gr. 03 par kilogramme suffisent généralement.

Dans la figure 3 on peut constater que le réflexe devient après injections successives de 0 gr. 01 par kilogramme de base tropine à peine sensible puis tout à fait nul (avant toute injection il avait donné dans ce cas une chute de pression d'environ 8 cm. de mercure). Quelquefois même on observe au lieu d'une chute une légère élévation de pression (Fig. 3 en bas, à droite ; fig. 4, p. 49 vers la fin de la chute de pression, à droite).

### c) Action de l'adrénaline.

Lorsque l'on fait à un chien chloralosé, dont on prend la pression carotidienne, une injection intraveineuse de chlorhydrate d'adrénaline (2/100 de mgr. par exemple) on observe :

1° Une brusque élévation de la pression sanguine irrégulièrement croissante qui passe par un maximum, puis diminue graduellement. Cette élévation est comme l'on sait, proportionnelle à la dose d'adrénaline injectée, chez un même chien ;

2° Un ralentissement du cœur, également passager ;

3° Des chutes brusques et considérables de la pression, sous l'influence des extrasystoles ventriculaires (1), qui disparaissent peu à peu, elles aussi.

Lorsque l'on fait précéder l'injection de la même dose d'adrénaline d'une injection de sulfate d'atropine on observe :

1° Que l'élévation de pression sous l'influence de l'adrénaline est devenue régulière, et qu'elle est souvent supérieure à celle que l'on obtenait auparavant ;

2° Qu'il n'y a plus de ralentissement du cœur mais au contraire accélération passagère ;

3° Que les extrasystoles ont disparu.

Ce dernier phénomène est de beaucoup le plus frappant : l'atropine régularise, épure en quelque sorte la courbe d'hyperpression adrénalinique.

Or, cette action multiple de l'atropine, on peut la retrouver aussi complète et aussi nette en remplaçant l'atropine par la base tropine ou ses sels. Il suffit, comme nous le verrons, de l'employer à des doses suffisantes.

Voici par exemple deux courbes de pression carotidienne d'un même chien, chloralosé. En (1) il reçoit une injection intraveineuse de 2/100 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline. En (2) il a reçu préalablement à cette injection 0 gr. 03 par kilogramme de base tropine en solution chlorhydrique neutre. Tous les effets que nous énumérons ci-dessus au sujet de l'action de l'atropine s'observent avec une netteté parfaite : l'élévation de pres-

1. H. Busquet a montré en effet (10) (*Archives des maladies du cœur*, 1<sup>er</sup> juin 1919) que ces chutes de pression correspondent aux pauses cardiaques post-extrasystoliques.

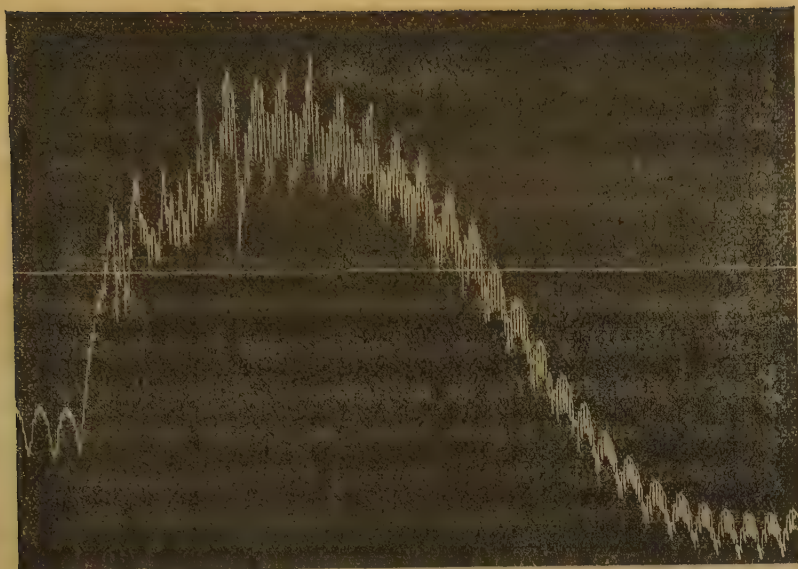


FIG. 1. — Chien 6 kgr. 500 chloralosé. Pression carotidienne.  
Injection intraveineuse de 2/100 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline.

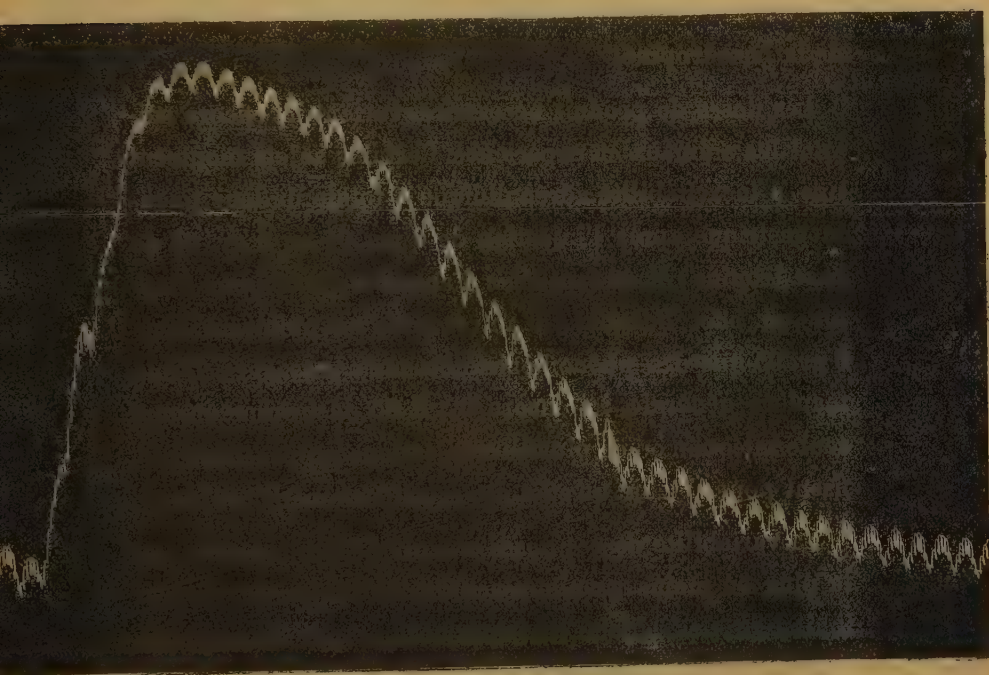


FIG. 2. — Même chien que ci-dessus ayant reçu préalablement deux injections successives de 0 gr. 01 et 0 gr. 02 de base tropine (neutralisée par HCl) par kgr.  
Injection de 2/100 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline.

sion est régulière et plus marquée ; il y a d'abord une notable accélération du cœur puis un retour progressif au régime normal, enfin et surtout la courbe est régulière et sans aucune extrasystole.

Rien ne permet de différencier cette action tropinique d'une action atropinique. La dose de chlorhydrate d'adrénaline injectée a été après comme avant l'injection de base tropine de 2/100 de milligramme. Nous avons en général adopté cette dose comme étant celle qui donne des résultats déjà très nets mais on peut l'élever aisément (comme on pouvait augmenter la dose de l'excitant électrique) jusqu'à 5/100 de milligramme (Fig. 3), 1/10 de milligramme (Fig. 4) et plus, sans observer le moindre changement dans la nature des phénomènes observés, ni la moindre différence entre l'action de l'atropine et celle de la base tropine.

Les doses de produit nécessaires varient ici encore suivant les animaux en expérience. Certains sujets montrent une « inexcitabilité adrénalinique » totale de leur pneumogastrique après l'injection de 0 gr. 01 ou 0 gr. 02 de base tropine ; il en faut chez d'autres 0 gr. 05 pour obtenir un effet durable ; d'autres enfin ne montrent avec 0 gr. 05 que des phénomènes nets mais passagers. D'une manière générale, ici encore, 0 gr. 05 de tropine en une seule injection ou en plusieurs injections rapprochées suffisent pour obtenir un effet net et suffisamment prolongé.

La variabilité de ces doses s'explique évidemment par la plus ou moins grande réactivité de l'appareil cardio-inhibiteur des sujets en expérience et par la rapidité

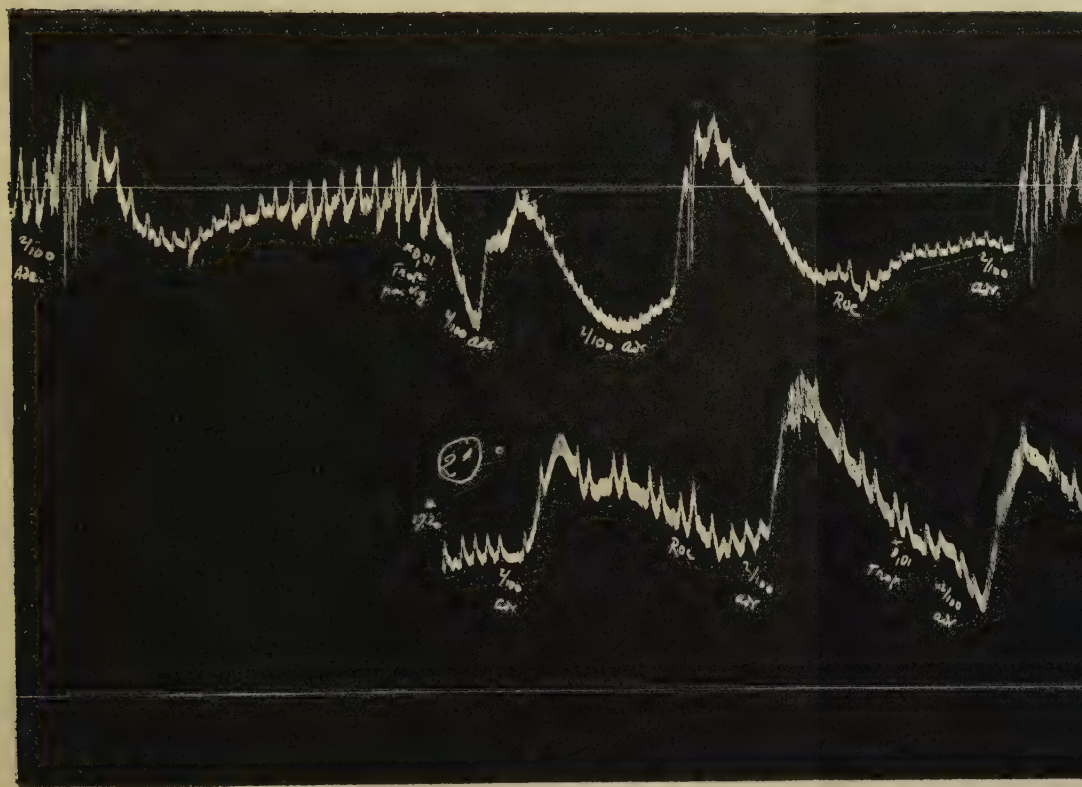
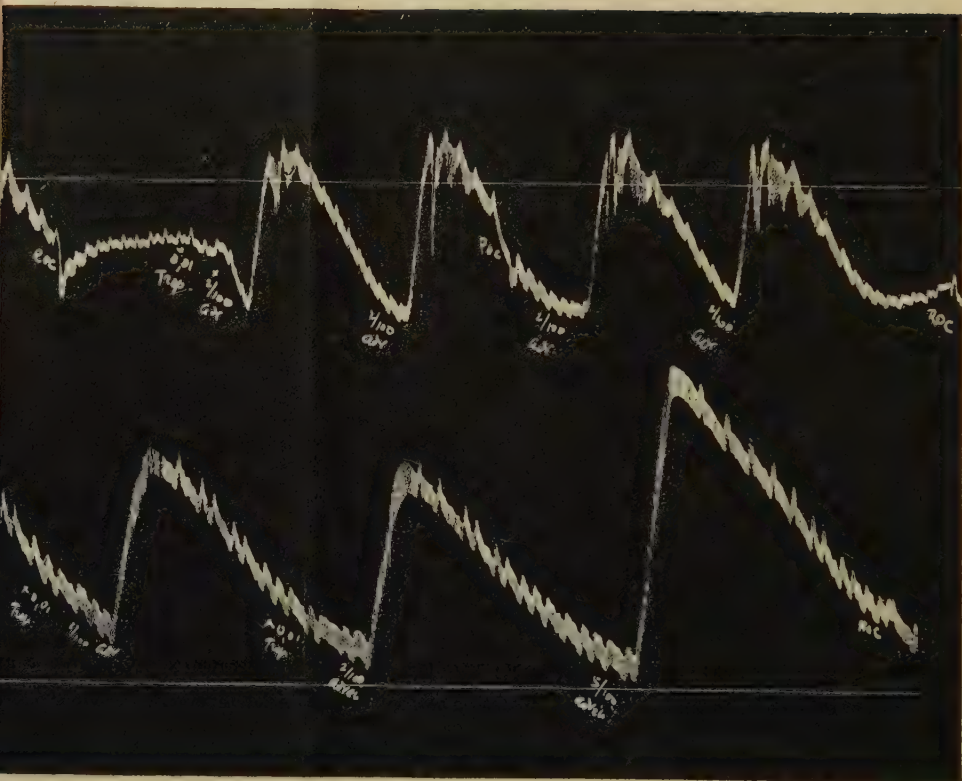


FIG. 3. — Chien ♂ 7 kgr.  
 Injections successives de 0 gr. 01 de Tropine (en sol. chlorhydrique neutralisée) et de 2/100 de milligramme



00 chloralosé.

finalement de 5/100 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline. ROC. Réflexe oculo-cardiaque.

plus ou moins grande de la destruction ou de l'élimination qu'ils font subir à l'alcaloïde.

La figure 3 est fort instructive à ce sujet et résume assez bien toutes ces observations.

Tout en haut et à gauche on voit l'effet de l'injection de 2/100 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline (grosses extrasystoles). En continuant la lecture de la courbe on voit qu'après l'injection de 0 gr. 01 de base tropine par kilogramme toute extrasystole sous l'influence de l'adrénaline a disparu. Mais l'effet est passager : bientôt les extrasystoles reparaissent et s'accroissent de même que le réflexe oculocardiaque (ROC). Une nouvelle dose de 0 gr. 01 de tropine qui vient s'accumuler avec la première montre une action un peu plus durable (fin de la ligne 1, début de la ligne 2' à gauche).

Enfin (suite de la ligne 2') après trois injections successives de 0 gr. 01 de tropine (soit au total 0 gr. 03) 2/100 de milligramme et même 5/100 de milligramme de chlorhydrate d'adrénaline ne donnent plus aucune extrasystole tandis que le réflexe oculo-cardiaque reste lui-même négatif.

La fin de l'expérience a montré que cette action de la base tropine aux doses de 0 gr. 03 par kilogramme s'atténue peu à peu. Il faut en général de trente à soixante minutes pour qu'elle cesse de se manifester.

On voit que dans toutes ces expériences sur le pneumogastrique, les trois procédés employés (variation de l'excitabilité électrique, réflexe oculo-cardiaque, action de l'adrénaline) ont donné dès résultats absolument concordants. La base tropine à dose suffisante exerce sur le pneu-

mogastrique une action paralysante, comme l'atropine.

Le procédé à l'adrénaline nous paraît être le plus frappant et le plus démonstratif et sans doute aura-t-on désormais quelque intérêt à l'utiliser lorsqu'on voudra rechercher l'action d'un corps sur le pneumogastrique.

Si l'on cherche à analyser d'un peu plus près l'origine des extrasystoles que l'adrénaline imprime au cœur voici ce que l'on constate. Ces extrasystoles passent pour être d'origine uniquement pneumogastrique. En effet l'adrénaline n'en fait plus apparaître après la double vagotomie.

Mais à ces extrasystoles d'origine pneumogastrique se mêlent quelquefois sous l'influence de l'adrénaline des petites baisses de pression rapides et isolées marquées (comme sur la figure 4 vers le milieu de la courbe) par de petits crochets brusques et fugaces. Ces chutes de pression ne sont plus dues à l'action du centre du vague sur le cœur puisqu'on peut les observer encore après la double vagotomie. Or, ces chutes de pression, on peut les voir apparaître sous l'influence de l'adrénaline aussibien après l'injection d'atropine ou de base tropine qu'après section des deux pneumogastriques. C'est là un phénomène dont le mécanisme demanderait à être élucidé.

La figure représente précisément cette action de l'adrénaline sur le cœur d'un chien dont le vague a été complètement paralysé par injection de 0 gr. 07 de base tropine par kilogramme.

Ceci constitue un petit point de rapprochement de plus entre l'atropine et la base tropine qui, pas plus que la double vagotomie n'empêchent ni l'une ni l'autre la mise

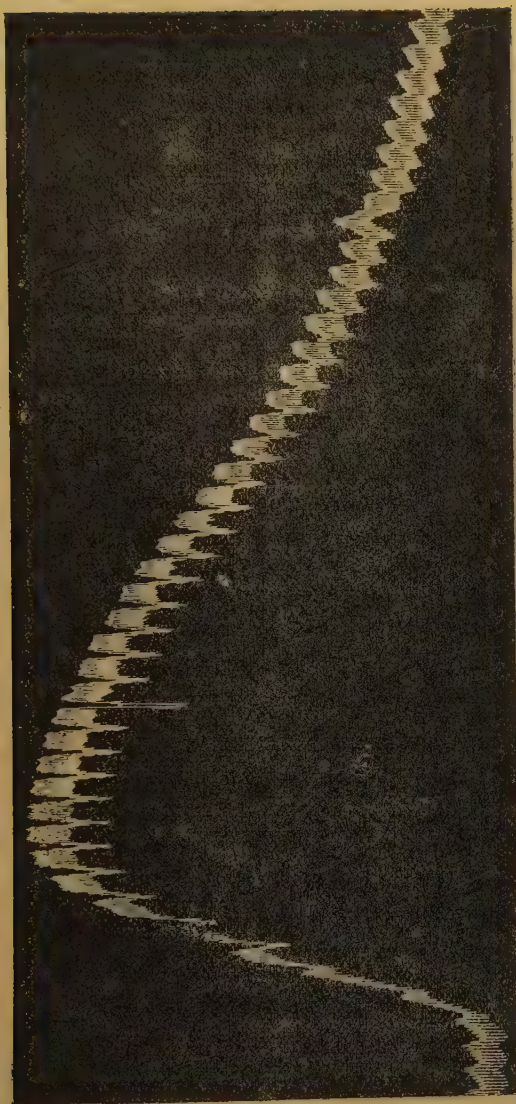


FIG. 4. — Chien ♀ 5 kgr. 500 chloralosé. Respiration artificielle.  
Tracé de pression carotidienne. Injection intraveineuse de 1/10 de m/mgr. de chlorhydr. d'adrénaline  
(précédée d'une injection de 0 gr. 07 de tropine, en solution chlorhydrique neutre par kgr).

en réaction possible par l'adrénaline du système nerveux intracardiaque.

Si nous rassemblons maintenant tous les faits que nous avons exposés au sujet de l'action physiologique de la base tropine nous pouvons dire que cet alcaloïde peu toxique, hypotenseur et non mydriatique, (sauf peut-être à doses très élevées) se rapproche de l'atropine par deux propriétés essentielles : à doses suffisantes la base tropine tarit la sécrétion de la glande sous-maxillaire ; elle paralyse le pneumogastrique, tout comme l'atropine.

L'éthérification de la base tropine par l'acide tropique ne fait en ce qui concerne ces deux actions, que les rendre plus énergiques et plus durables. Elle ne les crée pas : elle les renforce.

## CONCLUSIONS

1. — La base tropine qui se différencie déjà des autres alcaloïdes et notamment de l'atropine par sa solubilité dans l'eau et quelques-unes de ses réactions possède en outre la propriété de donner un silicotungstate dont nous avons montré qu'il est soluble dans l'eau dans des proportions définies. Ce nouveau caractère aidera sans doute à sa séparation même quantitative d'avec l'atropine alors qu'on ne possédait pas encore de moyen vraiment pratique de le faire.

2. — Si elle s'écarte de l'atropine par quelques-unes de ses propriétés physiologiques (toxicité, action sur la pression sanguine, action sur l'œil) nous avons montré par son action sur la sécrétion de la glande sous-maxillaire et par son action sur le pneumogastrique (excitabilité électrique — réflexe oculo-cardiaque — action de l'adrénaline) qu'elle possédait déjà en soi des propriétés atropiniques. L'élimination de la base tropine étant rapide ces deux actions demandent pour se manifester des doses fortes et elles sont assez fugaces mais elles sont si nettes que l'on peut admettre que l'éthérification de la base par l'acide tropique ne fait qu'en exalter la puissance.

Le procédé d'étude que nous avons exposé au sujet de

son action sur le pneumogastrique au moyen de l'adrénaline (suppression des extrasystoles d'origine pneumogastrique que l'adrénaline impose au cœur) semble constituer un moyen délicat et sensible d'apprécier l'action d'un corps sur le vague. La recherche des modifications de « l'excitabilité adrénanilique » du vague sous l'influence de certains composés donnera sans doute des résultats intéressants dans son application à d'autres médicaments.

---

Vu : le Président de la thèse  
DESGREZ

Vu : le Doyen,  
H. ROGER

Vu et permis d'imprimer :  
Le Recteur de l'Académie de Paris :  
P. APPELL

## BIBLIOGRAPHIE

1. — Volatilisation et hydrolyse de l'atropine en toxicologie. Réaction de Vitali par Paul Hardy, Lons-le-Saunier, Lucien Declume, 1922.
2. — Sur l'immunité naturelle du lapin contre l'atropine par H. C. Van der Heyde. *Archives néerlandaises de Physiologie des hommes et des animaux*, t. V, 3<sup>e</sup> livraison, 15 mars 1921, p. 330. La Haye, Martinus Nijhoff.
2. — Sur une réaction de l'acide benzoïque fondée sur sa diazotation ; son application à la recherche toxicologique de l'atropine, de la cocaïne et de la stovaine. Par M. Marcel Guerbet. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, VII série, t. XXII, année 1920, 2<sup>e</sup> partie, p. 321.
4. — Sur les silicotungstates de conicine, de spartéine et d'atropine par M. Javillier. *Bulletin des Sciences Pharmacologiques*, t. XVII, n<sup>o</sup> 6, juin 1910, p. 315.
5. — A laboratory guide in pharmacology. Torald Sollmann. Philadelphia and London. W. B. Saunders Company, 1922.
6. — Marshal, Jowett and Hann, Jowett and Pyman. *Jour. Chem. Soc. Transact.* London, 1900 ; 89, 357 (1906) ; 91, 92 (1907).
7. — The chemical basis of pharmacology. Francis and J.-M. Fortescue-Brickdale, London. Edward Arnold, 1908.

8. — Die Arzneimittel-Synthese auf Grundlage der Beziehungen zwischen chemischem Aufbau und Wirkung von Dr Sig-münd Fränkel, 4<sup>e</sup> édition, Berlin Julius Springer, 1919.
9. — Ueber die Wirkungen des Tropins und der Tropeïne von Dr R. Gottlieb. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, Leipzig. F. C. W. Vogel, 1896, volume 37, p. 218.
10. — *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux*. 1<sup>er</sup> juin 1919. H. Busquet. L'extrasystole ; sa répercussion manométrique, sa fréquence expiratoire

---

MAYENNE, IMPRIMERIE FLOCH (7, 1925)

---





